

明 細 書

ピリミジン-4-オン化合物の製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、ピリミジン-4-オン化合物の製造方法に関する。

背景技術

[0002] キナゾリン-4-オン化合物、ピラゾロピリミジン-5-オン化合物、チエノピリミジノン化合物などのピリミジン-4-オン化合物は、医薬化合物や農薬化合物の合成中間体または合成原料として有用な化合物である。

[0003] Chem. Pharm. Bull. , 46, 1926 (1998) には、アントラニル酸とホルムアミドとを反応させて、ピリミジン-4-オンを製造する方法が記載されている。

[0004] EP1029853A には、5-ヨードアントラニル酸と酢酸ホルムアミジンとをエタノール中で20時間反応させて、6-ヨードキナゾリン-4-オンを製造する方法が開示されている。

[0005] J. Org. Chem. , 18, 138 (1953) には、ギ酸アンモニウムが存在下にて、アントラニル酸メチルとホルムアミドとを反応させてキナゾリン-4-オンを製造する方法が開示されている。

[0006] J. Med. Chem. , 41, 4021 (1998) には、3-アミノ-2-ピリジンカルボン酸とペンタン酸無水物とを140℃で反応させた後、これにベンジルアミンを200℃で反応させることにより、3-ベンジル-2-ブチル-3H-ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-オン塩酸塩が収率8%で得られたことの記載がある。

[0007] WO第01/98284公報には、4-アミノ-1-メチル-3-n-プロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートとベンズアミジン化合物とをキシレン中で反応させることにより、相当するピラゾロピリミジン-7-オン化合物が単離収率7%で得られたことの記載がある。

[0008] Angew. Chem. Int. Ed. Engl. , 7, 136 (1968) には、チオフェンアミノカルボン酸化合物と様々な窒素含有化合物(ホルムアミド、ニトリル類、イミノエステル類)とを反応させる方法が開示されている。

[0009] 上記の各種のピリミジン-4-オン化合物の製造方法には、反応の複雑さ、収率、用いる原料化合物の危険性などの問題がある。

発明の開示

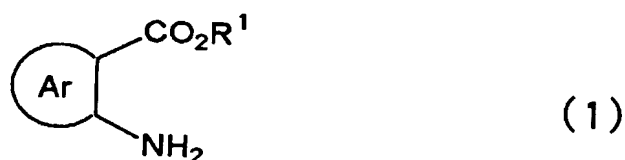
発明が解決しようとする課題

[0010] 本発明は、ピリミジン-4-オン化合物を製造するための新規な方法を提供することを主な目的とする。本発明は、特に、入手が容易で、危険性が低い原料化合物を用い、比較的簡単で穏和な反応条件により、ピリミジン-4-オン化合物を高い収率で製造することのできる新規な方法を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

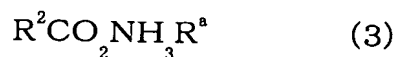
[0011] 本発明は、下記式(1)：

[0012] [化11]



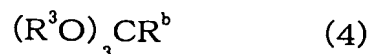
[0013] [式中、Arは、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素環もしくは芳香族複素環を表わし、そしてR¹は、水素もしくは炭化水素基を表わす]

で表わされるアリールアミノカルボン酸化合物を、下記式(2)または(3)：



[式中、R^aおよびR²はそれぞれ独立に、水素もしくは炭化水素基を表わす]

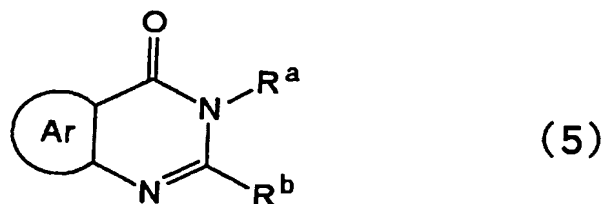
のいずれかで表わされる含窒素化合物の存在下にて、下記式(4)：



[0014] [式中、R³は炭化水素基を表わし、R^bは、下記反応に関与しない原子または基を表わす、但し上記式(2)及び(3)のR^aが水素原子である時には、R^bは水素原子であることはない]

で表わされる有機酸化合物と反応させることからなる、下記式(5)：

[0015] [化12]



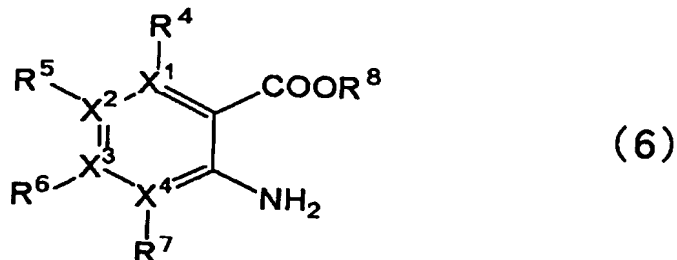
[式中、Ar、R^a及びR^bは、上記と同義である]で表わされるピリミジン-4-オン化合物の製造方法にある。

[0016] 本発明の好ましい実施態様を次に記載する。

- (1) 上記反応を有機溶媒中で行なう。
- (2) 有機溶媒が極性溶媒である。
- (3) 極性溶媒が、炭素原子数1〜6の低級アルコールである。
- (4) 上記含窒素化合物がアミン化合物もしくは酢酸アンモニウムである。
- (5) 上記反応を40〜200℃の範囲の温度にて行なう。
- (6) Arが、置換基を有していてもよい5員もしくは6員の芳香族炭化水素環である。
- (7) Arが、置換基を有していてもよい5員もしくは6員の芳香族複素環である。

[0017] (8) アリールアミノカルボン酸化合物が下記式(6)：

[0018] [化13]

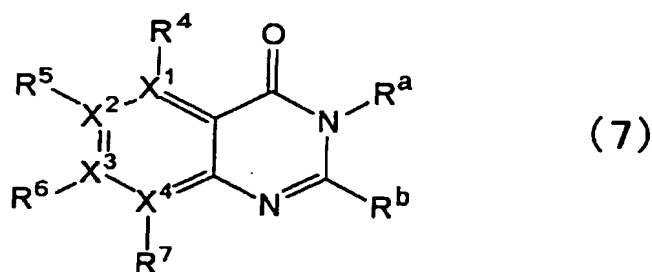


[0019] [式中、X¹、X²、X³およびX⁴は、それぞれ独立に炭素原子または窒素原子を表わし、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸はそれぞれ独立に、上記反応に関与しない原子もしくは基を

表わし、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、任意の組合せで環を形成してもよい、ただし、 X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 のいずれかが窒素原子である場合には、その窒素原子には上記の原子もしくは基が結合することはない]

で表わされるアミノカルボン酸化合物であり、そしてピリミジン-4-オン化合物が下記式(7):

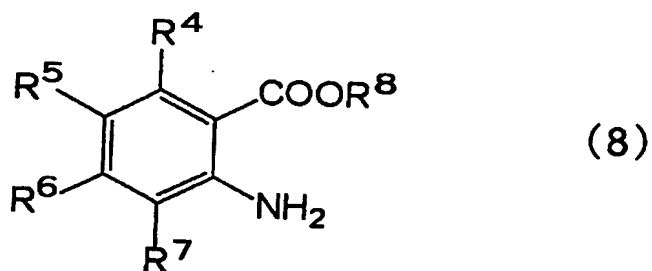
[0020] [化14]



[0021] [式中、 R^a 、 R^b 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 は、上記と同義である]
で表わされるピリミジン-4-オン化合物である。

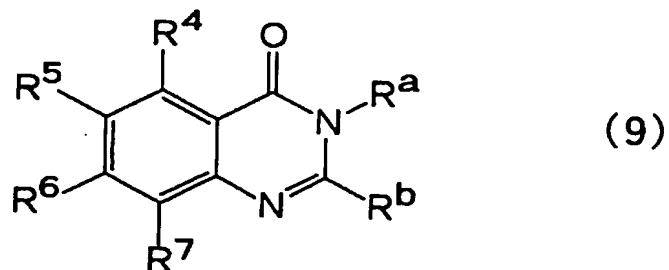
[0022] (9) アリールアミノカルボン酸化合物が下記式(8):

[0023] [化15]



[0024] [式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 はそれぞれ独立に、上記反応に関与しない原子もしくは基を表わし、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、任意の組合せで環を形成してもよい]
で表わされるアントラニル酸化合物であり、そしてピリミジン-4-オン化合物が下記式(9):

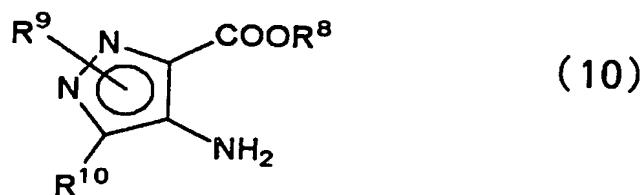
[0025] [化16]



[0026] [式中、 R^a 、 R^b 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、上記と同義である]
 で表わされるキナゾリン-4-オン化合物である。

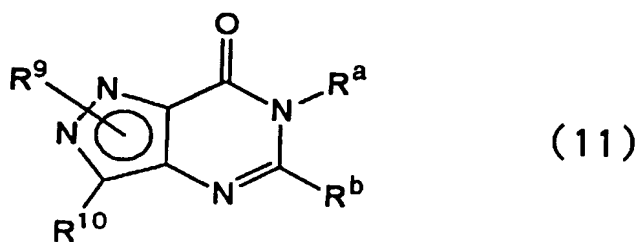
[0027] (10)アリールアミノカルボン酸化合物が下記式(10)：

[0028] [化17]



[0029] [式中、 R^8 、 R^9 および R^{10} はそれぞれ独立に、上記反応に関与しない原子もしくは基を表わし、 R^8 と R^9 とは、組合されて環を形成してもよい]
 で表わされるピラゾールアミノカルボン酸化合物であり、そしてピリミジン-4-オン化合物が下記式(11)：

[0030] [化18]

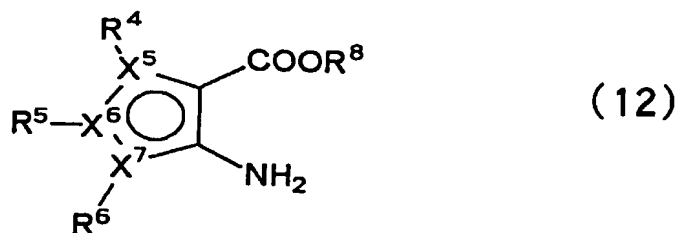


[式中、 R^a 、 R^b 、 R^9 および R^{10} は、上記と同義である]

で表わされるピラゾロピリミジン-7-オン化合物である。

[0031] (11) アリールアミノカルボン酸化合物が下記式(12)：

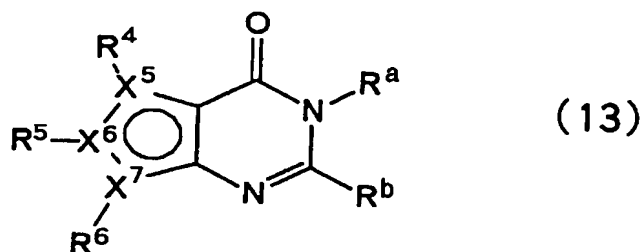
[0032] [化19]



[0033] [式中、 X^5 、 X^6 、および X^7 のうちの少なくとも一つは、硫黄原子を表わし、残りは炭素原子を表わす、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^8 はそれぞれ独立に、上記反応に関与しない原子もしくは基を表わし、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、任意の組合せで環を形成してもよい、ただし、硫黄原子である X^5 、 X^6 、もしくは X^7 には、上記の原子もしくは基が結合することはない]

で表わされるチオフェンアミノカルボン酸化合物であり、そしてピリミジン-4-オン化合物が下記式(13)：

[0034] [化20]



[0035] [式中、 R^a 、 R^b 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 X^5 、 X^6 、および X^7 は、上記と同義である]
で表わされるチエノピリミジノン化合物である。

発明の効果

[0036] 本発明の製造方法を利用することにより、入手が容易で、危険性が低い原料化合物を用い、比較的簡単で穏和な反応条件により、ピリミジン-4-オン化合物を高い収率で製造することができる。

発明を実施するための最良の形態

[0037] 本発明の化合物を表わす各式において、 Ar 、 R^a 、 R^b 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 および R^{10} について、次に説明する。

[0038] Ar は、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素環もしくは芳香族複素環を表わし、好ましくは、置換基を有していてもよい、5員もしくは6員の芳香族炭化水素環、あるいは置換基を有していてもよい、5員もしくは6員の芳香族複素環である。

[0039] R^a は水素原子または炭化水素基である。炭化水素基の例としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの炭素原子数1〜12のアルキル基；シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどの炭素原子数3〜12のシクルアルキル基；ベンジル、フェネチル、フェニルプロピルなどの炭素原子数7〜22のアラルキル基；そして、フェニル、p-トリル、ナフチル、アントリルなどのアリール基を挙げることができる。

[0040] R^b は、本発明の反応に関与しない原子または基を表わす。その例としては、水素原

子、アルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アリール基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、ニトロ基、シアノ基、カルボニル基、アミノ基、そしてカルボキシル基を挙げることができる。これらの基は、さらに、本発明の反応に関与しない原子や基を置換基として含んでいてもよい。これらの基の具体例は、上記の通りである。なお、ハロゲン原子の具体例としては、フッ素、塩素、臭素、そしてヨウ素を挙げることができる。アルキルチオ基としては、メチルチオ、エチルチオ、そしてプロピルチオを挙げることができる。

- [0041] R^1 は水素原子または炭化水素基である。炭化水素基の例としては、 R^a について例示した化合物を挙げることができる。
- [0042] R^2 は、水素原子または炭化水素基である。炭化水素基の例としては、 R^a について例示した化合物を挙げることができる。
- [0043] R^3 は炭化水素基である。炭化水素基の例としては、 R^a について例示した化合物を挙げることができる。
- [0044] R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 および R^{10} は、互いに同一または異なっても良く、所定の反応に関与しない基であり、置換基を有していても良い。具体的には、例えば、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アリール基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルコキシル基、アルキルチオ基、ニトロ基、シアノ基、カルボニル基、アミノ基(R^4 を除く)又はカルボキシル基(R^7 を除く)を示す。
- [0045] 上記アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。
- [0046] 上記シクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。
- [0047] 上記アラルキル基としては、例えば、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル等が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。
- [0048] 上記アリール基としては、例えば、フェニル、p-トリル、ナフチル、アントリル等が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。
- [0049] 上記ハロゲン原子としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

- [0050] 上記アルコキシル基としては、例えば、メキシ、エトキシ、プロポキシ等が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。
- [0051] 上記アルキルチオ基としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ等が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。
- [0052] 上記のアルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アリール基、アルコキシル基、アルキルチオ基又はアミノ基は、置換基を有していても良い。その置換基としては、炭素原子を介して出来る置換基、酸素原子を介して出来る置換基、窒素原子を介して出来る置換基、硫黄原子を介して出来る置換基、ハロゲン原子等が挙げられる。
- [0053] 上記炭素原子を介して出来る置換基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル等のアルキル基；シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロブチル等のシクロアルキル基；ビニル、アリル、プロペニル、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル等のアルケニル基；ピロリジル、ピロリル、フリル、チエニル等の複素環基；フェニル、トリル、キシリル、ビフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル等のアリール基；ホルミル、アセチル、プロピオニル、アクリロイル、ピバロイル、シクロヘキシルカルボニル、ベンゾイル、ナフトイル、トルオイル等のアシル基（アセタール化されていても良い）；カルボキシル基；メキシカルボニル、エトキシカルボニル等のアルコキシカルボニル基；フェノキシカルボニル等のアリールオキシカルボニル基；トリフルオロメチル等のハロゲン化アルキル基；シアノ基が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。
- [0054] 上記酸素原子を介して出来る置換基としては、例えば、ヒドロキシル基；メキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、ベンジルオキシ、ピペリジルオキシ、ピラニルオキシ等のアルコキシ基；フェノキシ、トルイルオキシ、ナフチルオキシ等のアリールオキシ基が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。
- [0055] 上記窒素原子を介して出来る置換基としては、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ブチルアミノ、シクロヘキシルアミノ、フェニルアミノ、ナフチルアミノ等の第一アミノ基；ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジブチルアミノ、メチルエチルアミノ、メチルブチルアミノ、ジフェニルアミノ等の第二アミノ基；モルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジノ、ピペ

ラジニル、ピラゾリジニル、ピロリジノ、インドリル等の複素環式アミノ基；イミノ基が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

[0056] 上記硫黄原子を介して出来る置換基としては、例えば、メルカプト基；チオメトキシ、チオエトキシ、チオプロポキシ等のチオアルコキシ基；チオフェノキシ、チオトルイルオキシ、チオナフチルオキシ等のチオアリールオキシ基等が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

[0057] 前記ハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

[0058] 次に本発明の製造方法に利用する反応について説明する。

[0059] 前記式(2)または(3)で表わされる含窒素化合物の使用量は、アリールアミノカルボン酸化合物1モルに対して、好ましくは1〜100モル、更に好ましくは3〜40モルである。なお、含窒素化合物の状態は特に限定されず、気体、液体又は固体のいずれの状態でも良く、有機溶媒(例えば、アルコールなどの極性溶媒類)の溶液としても使用出来る。

[0060] 式(4)で表わされる有機酸化合物の使用量は、アリールアミノカルボン酸化合物1モルに対して、好ましくは1.0〜15モル、更に好ましくは1.1〜5.0モルである。

[0061] 本発明の反応は溶媒の存在下または非存在下において行われる。使用できる溶媒としては、反応を妨害するものでなければ特に限定されず、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコール、t-ブチルアルコール、n-ペンタノール等のアルコール類；N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；N, N'-ジメチルイミダゾリジノン等の尿素類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン等の芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化脂肪族炭化水素類等；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類が挙げられるが、好ましくはアルコール類、アミド類、ニトリル類、更に好ましくはメタノール、エタノール、N, N'-ジメチルイミダゾリジノン、アセトニトリルが使用される。これらの溶媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

[0062] 上記溶媒の使用量は、反応液の均一性や攪拌性等によって適宜調節するが、アリールアミノカルボン酸化合物1gに対して、好ましくは0〜50g、更に好ましくは0〜20

g、特に好ましくは0ー5gである。

[0063] 本発明の反応は、例えば、不活性ガスの雰囲気にて、含窒素化合物、アリアルアミノカルボン酸化合物、有機酸化合物及び溶媒を混合して攪拌させる等の方法によって行われる。その際の反応温度は、好ましくは40ー200℃、更に好ましくは50ー150℃であり、反応圧力は特に制限されない。

[0064] なお、最終生成物であるピリミジンー4ーオン化合物は、反応終了後、例えば、抽出、濾過、濃縮、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等による一般的な方法によって単離・精製される。

実施例

[0065] 次に、実施例を挙げて本発明を具体的に説明する。

[0066] [実施例1] (6ーヨードー2ーメチルキナゾリンー4ーオンの合成)

内容積10mLのステンレス製耐圧容器に、5ーヨードアントラニル酸1.00g(3.8ミリモル)、オルト酢酸エチル2.47g(15.2ミリモル)、15重量%のアンモニアのメタノール溶液5.0mL(38ミリモル)を加え、125℃で8時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却した後に濃縮し、濃縮液に水20mLを加えて析出した結晶を濾過し、白色結晶として6ーヨードー2ーメチルキナゾリンー4ーオン0.94gを得た(単離収率:86%)。

6ーヨードー2ーメチルキナゾリンー4ーオンの物性値は以下の通りであった。

[0067] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ (ppm)): 2.33(3H, s)、7.36(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$)、8.04(1H, dd, $J=8.6, 2.1\text{Hz}$)、8.35(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$)、12.23(1H, brs)

CI-MS (m/e): 287 ($M+1$)

[0068] [実施例2] (6ーヨードー3ーメチルキナゾリンー4ーオンの合成)

実施例1において、オルト酢酸エチル2.47g(15.2ミリモル)をオルトギ酸メチル1.61g(15.2ミリモル)に、15重量%のアンモニアのメタノール溶液5.0mL(38ミリモル)を20重量%のメチルアミンのメタノール溶液5.0mL(28ミリモル)に変えたこと以外は、実施例1と同様に反応を行った。その結果、茶灰色結晶として6ーヨードー3ーメチルキナゾリンー4ーオンが0.98gを得た(単離収率:90%)。

6ーヨードー3ーメチルキナゾリンー4ーオンの物性値は以下の通りであった。

- [0069] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ (ppm)): 3.94 (3H, s)、7.46 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)、8.09 (1H, dd, $J=8.4, 1.8\text{Hz}$)、8.40–8.42 (2H, m)

CI-MS (m/e): 287 ($M+1$)

- [0070] [実施例3] (6-ヨード-2, 3-ジメチルキナゾリン-4-オンの合成)

実施例1において、15重量%のアンモニアのメタノール溶液5.0mL (38ミリモル) を20重量%のメチルアミンのメタノール溶液5.0mL (28ミリモル) に変えたこと以外は、実施例1と同様に反応を行った。その結果、白色結晶として6-ヨード-2, 3-ジメチルキナゾリン-4-オンが0.83gを得た (単離収率: 73%)。

6-ヨード-2, 3-ジメチルキナゾリン-4-オンの物性値は以下の通りであった。

- [0071] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ (ppm)): 2.56 (3H, s)、3.31 (3H, s)、3.52 (3H, s)、7.36 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)、8.04 (1H, dd, $J=8.5, 1.8\text{Hz}$)、8.36 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$)

CI-MS (m/e): 301 ($M+1$)

- [0072] [実施例4] (6-ヨード-3-フェニルキナゾリン-4-オンの合成)

内容積20mLのステンレス製耐圧容器に、5-ヨードアントラニル酸1.00g (3.8ミリモル)、オルトギ酸エチル1.13g (15.2ミリモル)、アニリン0.71g (7.6ミリモル) 及びn-ペンタノール10mLを加え、125℃で8時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却した後に濃縮し、濃縮液に水20mLを加えて析出した結晶を濾過し、白色結晶として6-ヨード-3-フェニルキナゾリン-4-オン0.87gを得た (単離収率: 66%)。

6-ヨード-3-フェニルキナゾリン-4-オンの物性値は以下の通りであった。

- [0073] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ (ppm)): 7.51–7.58 (6H, m)、8.17 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{Hz}$)、8.39 (1H, s)、8.46 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$)

CI-MS (m/e): 349 ($M+1$)

- [0074] [実施例5] (6-ヨード-3-ベンジルキナゾリン-4-オンの合成)

内容積20mLのステンレス製耐圧容器に、5-ヨードアントラニル酸1.00g (3.8ミリモル)、オルトギ酸エチル1.13g (15.2ミリモル)、ベンジルアミン0.81g (7.6ミリモル) 及びn-ペンタノール10mLを加え、125℃で8時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却した後に濃縮し、濃縮液に1モル/L塩酸4mLを加えて析出した結晶を

濾過し、白色結晶として6-ヨード-3-ベンジルキナゾリン-4-オン1.36gを得た(単離収率:99%)。

6-ヨード-3-ベンジルキナゾリン-4-オンの物性値は以下の通りであった。

[0075] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ (ppm)): 3.32 (2H, s)、7.32–7.36 (5H, m)、7.49 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$)、8.11 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$)、8.42 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$)、8.61 (1H, s)

CI-MS (m/e): 363 ($M+1$)

[0076] [実施例6] (3H-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-オンの合成)

内容積10mLのステンレス製耐圧容器に、2-アミノニコチン酸1.00g (7.2ミリモル)、オルトギ酸メチル3.07g (28.8ミリモル)、15重量%のアンモニアのメタノール溶液5.0mL (38ミリモル)を加え、105℃で8時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却した後に減圧下で濃縮し、黒色固体として3H-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-オン1.06gを得た(単離収率:100%)。

3H-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-オンの物性値は以下の通りであった。

[0077] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ (ppm)): 3.36 (1H, brs)、7.46 (1H, dd, $J=8.0$, 4.5Hz)、8.31 (1H, s)、8.45 (1H, dd, $J=7.8$, 2.1Hz)、8.87 (1H, dd, $J=4.8$, 2.1Hz)

CI-MS (m/e): 148 ($M+1$)

[0078] [参考例1] (4-アミノ-1-メチル-3-n-プロピル-2H-ピラゾール-5-カルボン酸の合成)

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積200mLのガラス製反応器に、1-メチル-4-ニトロ-3-n-プロピル-2H-ピラゾール-5-カルボン酸10.0g (46.9ミリモル)、5重量%パラジウム/炭素 (50%含水晶) 2g及びエタノール100mLを加え、水素雰囲気下、攪拌しながら50℃で5時間反応させた。反応終了後、反応液を室温まで冷却し、反応液を濾過した後に濾液を減圧下で濃縮し、赤色固体として、4-アミノ-1-メチル-3-n-プロピル-2H-ピラゾール-5-カルボン酸8.0gを得た(単離収率:80%)。

4-アミノ-1-メチル-3-n-プロピル-2H-ピラゾール-5-カルボン酸の物性値は

以下の通りであった。

- [0079] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ (ppm)): 0.98 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$)、1.63–1.70 (2H, m)、2.51 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$)、4.01 (3H, s)、6.96 (3H, brs)
CI-MS (m/e): 184 ($M+1$)

- [0080] [実施例7] (1-メチル-3-n-プロピル-1, 6-ジヒドロピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オンの合成)

内容積10mLのステンレス製耐圧容器に、参考例1で合成した4-アミノ-2-メチル-5-n-プロピル-2H-ピラゾール-5-カルボン酸0.85g (4.64ミリモル)、オルトギ酸メチル1.74g (16.4ミリモル)、15重量%のアンモニアのメタノール溶液5.0mL (38ミリモル)を加え、120°Cで8時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却した後減圧下で濃縮し、黒色固体として1-メチル-3-n-プロピル-1, 6-ジヒドロピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オン0.48gを得た(単離収率:54%)。

1-メチル-3-n-プロピル-1, 6-ジヒドロピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オンの物性値は以下の通りであった。

- [0081] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ (ppm)): 0.91 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$)、1.68–1.75 (2H, m)、2.74 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$)、4.12 (3H, s)、7.80 (1H, s)
CI-MS (m/e): 193 ($M+1$)

- [0082] [実施例8] (3H-チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4-オンの合成)

内容積10mLのステンレス製耐圧容器に、3-アミノチオフエン-2-カルボン酸メチル1.00g (6.36ミリモル)、オルトギ酸メチル2.02g (19.1ミリモル)、15質量%のアンモニアのメタノール溶液5.0mL (38ミリモル)を加え、130°Cで7時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却した後減圧下で濃縮した。次いで、濃縮物に酢酸エチル50mL及び水50mLを加えて分液し、水層を減圧下で濃縮乾固させ、黒色固体として、3H-チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4-オン0.84gを得た(単離収率:87%)。

3H-チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4-オンの物性値は以下の通りであった。

- [0083] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ (ppm)): 7.29 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$)、7.99 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$)、8.12 (1H, s)
CI-MS (m/e): 153 ($M+1$)

[0084] [実施例9] (6-ヨード-2-メチルキナゾリン-4-オンの合成)

内容積10mLのステンレス製耐圧容器に、酢酸アンモニウム1.22g(15.8ミリモル)、5-ヨードアントラニル酸1.00g(3.8ミリモル)、オルト酢酸エチル2.54g(15.7ミリモル)及びメタノール5.0mLを加え、130℃で16時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却した後に濃縮し、濃縮液に水30mLを加えて析出した結晶を濾過し、白色結晶として、6-ヨード-2-メチルキナゾリン-4-オン0.348gを得た(単離収率:32%)。

6-ヨード-2-メチルキナゾリン-4-オンの物性値は以下の通りであった。

[0085] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ (ppm)): 2.33 (3H, s), 7.36 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.04 (1H, dd, $J=8.6, 2.1\text{Hz}$), 8.35 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 12.23 (1H, brs)

CI-MS (m/e): 287 ($M+1$)

[0086] [実施例10] (3H-チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4-オンの合成)

内容積10mLのステンレス製耐圧容器に、酢酸アンモニウム2.04g(26ミリモル)、3-アミノチオフエン-2-カルボン酸メチル1.00g(6.36ミリモル)、オルトギ酸メチル2.76g(26ミリモル)及びメタノール5.0mLを加え、60-70℃で6時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却した後に、反応液を高速液体クロマトグラフィーで分析(絶対定量法)したところ、3H-チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4-オンが0.91g生成していた(反応収率:94%)。次いで、反応液を減圧下で濃縮した後、濃縮物に水40mLを加えて析出した固体を濾過し、茶色固体として3H-チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4-オン0.26gを得た(単離収率:27%)。

3H-チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4-オンの物性値は以下の通りであった。

[0087] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ (ppm)): 7.40 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 8.15 (1H, s), 8.18 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 12.48 (1H, brs)

CI-MS (m/e): 153 ($M+1$)

[0088] [実施例11] (2-メチル-3H-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-オンの合成)

内容積10mLのステンレス製耐圧容器に、酢酸アンモニウム1.63g(21.1ミリモル)、2-アミノニコチン酸0.70(5.07ミリモル)、オルト酢酸メチル3.39g(20.9ミリモル)を加え、130℃で16時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却した後に濃縮し、濃縮液に水30mLを加えて析出した結晶を濾過し、白色結晶として、2-メチル-3H-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-オン0.348gを得た(単離収率:32%)。

ル)及びメタノール3.2mLを加え、130℃で16時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却した後に、反応液を減圧下で濃縮した。濃縮物をクロロホルム30mLで洗浄した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(充填剤:ワコーゲルC-200、展開溶媒:酢酸エチル→メタノール)で精製し、淡黄色固体として2-メチル-3H-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-オン0.40gを得た(単離収率:49%)。

2-メチル-3H-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-オンの物性値は以下の通りであった。

[0089] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ (ppm)): 2.33 (3H, s)、7.36 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$)、8.04 (1H, dd, $J=8.5, 2.2\text{Hz}$)、8.33 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$)、12.33 (1H, brs)

CI-MS (m/e): 162 ($M+1$)

[0090] [実施例12] (1, 5-ジヒドロピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オンの合成)

内容積10mLのステンレス製耐圧容器に、酢酸アンモニウム1.99g (25.8ミリモル)、5-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル1.00g (7.09ミリモル)、オルトギ酸メチル2.74g (25.8ミリモル)及びメタノール5.0mLを加え、130℃で8時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却した後に減圧下で濃縮し、黒色固体として1, 5-ジヒドロピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン0.85gを得た(単離収率:88%)。

1, 5-ジヒドロピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オンの物性値は以下の通りであった。

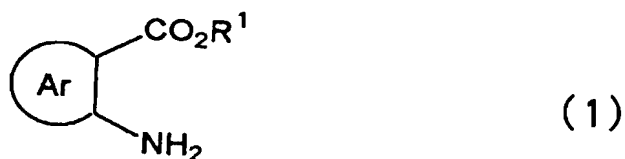
[0091] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ (ppm)): 3.35 (1H, brs)、8.01 (1H, s)、8.13 (1H, s)、12.83 (1H, brs)

CI-ms (m/e): 137 ($M+1$)

請求の範囲

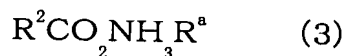
[1] 下記式(1):

[化1]



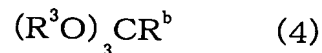
[式中、Arは、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素環もしくは芳香族複素環を表わし、そしてR¹は、水素もしくは炭化水素基を表わす]

で表わされるアリールアミノカルボン酸化合物を、下記式(2)または(3):



[式中、R^aおよびR²はそれぞれ独立に、水素もしくは炭化水素基を表わす]

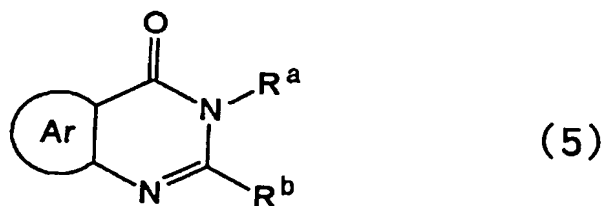
のいずれかで表わされる含窒素化合物の存在下にて、下記式(4):



[式中、R³は炭化水素基を表わし、R^bは、下記反応に関与しない原子または基を表わす、但し上記式(2)及び(3)のR^aが水素原子である時には、R^bは水素原子であることはない]

で表わされる有機酸化合物と反応させることからなる、下記式(5):

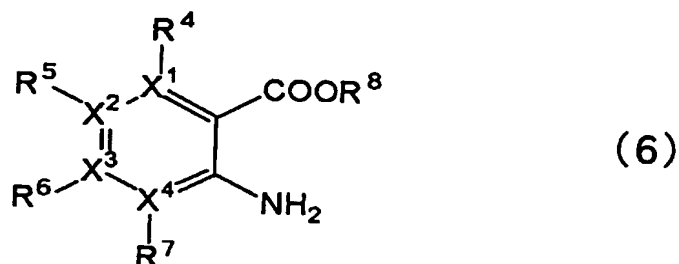
[化2]



[式中、Ar、R^a及びR^bは、上記と同義である]で表わされるピリミジン-4-オン化合物

の製造方法。

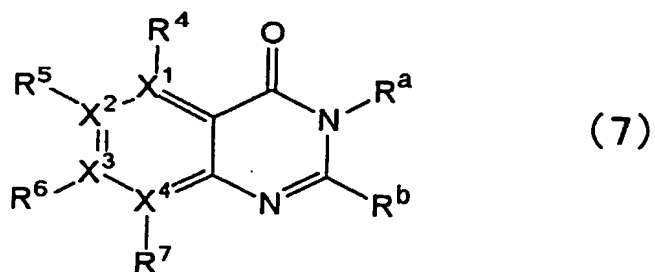
- [2] 上記反応を有機溶媒中で行なう請求項1に記載の製法。
 - [3] 有機溶媒が極性溶媒である請求項2に記載の製法。
 - [4] 極性溶媒が、炭素原子数1〜6の低級アルコールである請求項3に記載の製法。
 - [5] 上記含窒素化合物がアミン化合物もしくは酢酸アンモニウムである請求項1に記載の製法。
 - [6] 上記反応を40〜200℃の範囲の温度にて行なう請求項1に記載の製法。
 - [7] Arが、置換基を有していてもよい5員もしくは6員の芳香族炭化水素環である請求項1に記載の製法。
 - [8] Arが、置換基を有していてもよい5員もしくは6員の芳香族複素環である請求項1に記載の製法。
 - [9] アリールアミノカルボン酸化合物が下記式(6)：
- [化3]



[式中、X¹、X²、X³およびX⁴は、それぞれ独立に炭素原子または窒素原子を表わし、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸はそれぞれ独立に、上記反応に関与しない原子もしくは基を表わし、R⁴、R⁵、R⁶、およびR⁷は、任意の組合せで環を形成してもよい、ただし、X¹、X²、X³およびX⁴のいずれかが窒素原子である場合には、その窒素原子には上記の原子もしくは基が結合することはない]

で表わされるアミノカルボン酸化合物であり、そしてピリミジン-4-オン化合物が下記式(7)：

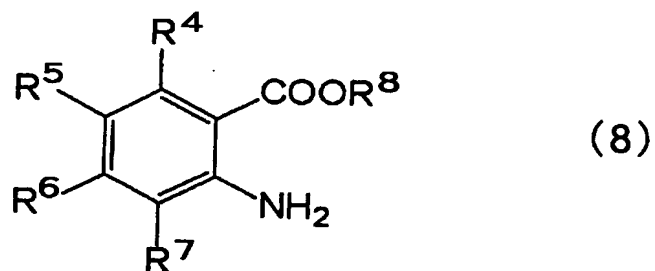
[化4]



[式中、 R^a 、 R^b 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 は、上記と同義である]
 で表わされるピリミジン-4-オン化合物である請求項1に記載の製法。

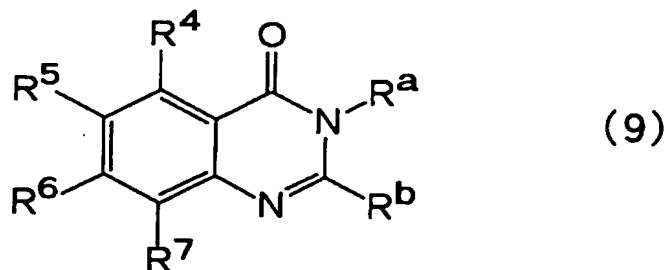
[10] アリールアミノカルボン酸化合物が下記式(8)：

[化5]



[式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 はそれぞれ独立に、上記反応に関与しない原子もしくは基を表わし、 R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^7 は、任意の組合せで環を形成してもよい]で表わされるアントラニル酸化合物であり、そしてピリミジン-4-オン化合物が下記式(9)：

[化6]

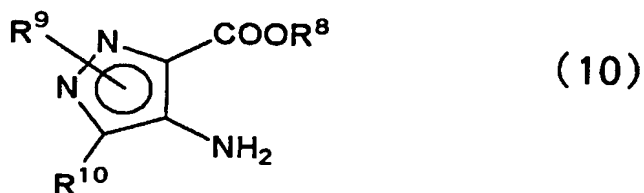


[式中、 R^a 、 R^b 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、上記と同義である]

で表わされるキナゾリン-4-オン化合物である請求項1に記載の製法。

[11] アリールアミノカルボン酸化合物が下記式(10)：

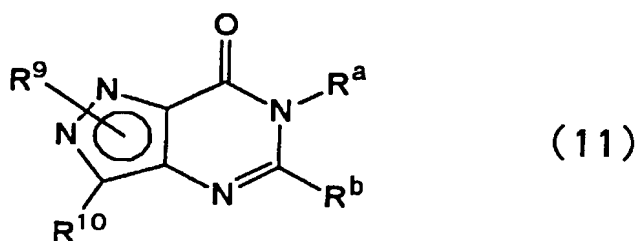
[化7]



[式中、 R^8 、 R^9 および R^{10} はそれぞれ独立に、上記反応に関与しない原子もしくは基を表わし、 R^8 と R^9 とは組合されて環を形成してもよい]

で表わされるピラゾールアミノカルボン酸化合物であり、そしてピリミジン-4-オン化合物が下記式(11)：

[化8]

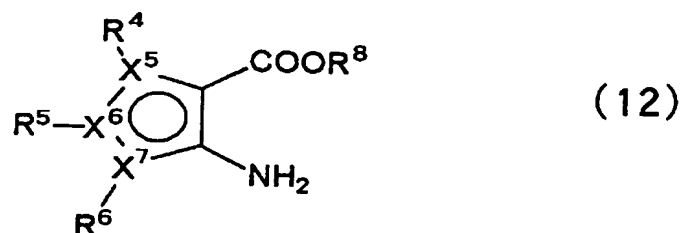


[式中、 R^a 、 R^b 、 R^9 および R^{10} は、上記と同義である]

で表わされるピラゾロピリミジン-7-オン化合物である請求項1に記載の製法。

[12] アリールアミノカルボン酸化合物が下記式(12)：

[化9]

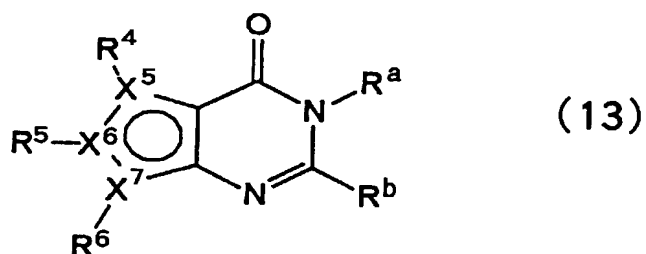


(12)

[式中、X⁵、X⁶、およびX⁷のうちの少なくとも一つは、硫黄原子を表わし、残りは炭素原子を表わす、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁸はそれぞれ独立に、上記反応に関与しない原子もしくは基を表わし、R⁴、R⁵、およびR⁶は、任意の組合せで環を形成してもよい、ただし、硫黄原子であるX⁵、X⁶、もしくはX⁷には、上記の原子もしくは基が結合することはない]

で表わされるチオフェンアミノカルボン酸化合物であり、そしてピリミジン-4-オン化合物が下記式(13)：

[化10]



(13)

[式中、R^a、R^b、R⁴、R⁵、R⁶、X⁵、X⁶、およびX⁷は、上記と同義である]

で表わされるチエノピリミジノン化合物である請求項1に記載の製法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/008640

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D239/90, 239/91, 495/04, 487/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D239/90, 239/91, 495/04, 487/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CASREACT (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TOBE, Masanori et al., Discovery of quinazo lines as a novel structural class of potent inhibitors, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2003, Vol.11, No.3, pages 383 to 391	1-12
X	RAD-MOGHADAM, Kurosh et al., One-pot synthesis of substituted quinazolin-4(3H)-ones under micro wave irradiation, Journal of Chemical Research, Synopses, 1998, No.11, pages 702 to 703	1,7,9,10
P,X	WO 03/051849 A1 (Ube Industries, Ltd.), 26 June, 2003 (26.06.03), Full text & JP 2003-183262 A & JP 2003-212862 A	1-12

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
07 July, 2004 (07.07.04)

Date of mailing of the international search report
27 July, 2004 (27.07.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/008640

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GAKHAR, H.K. et al., 1,3-Dioxolo[4,5-g]quinazolines, Journal of the Indian Chemical Society, 1987, Vol.64, No.6, pages 373 to 375	1-12
A	JP 9-508126 A (Warner-Lambert Co.), 19 August, 1997 (19.08.97), Particularly, schemes 1 to 25 & WO 95/19970 A1 & EP 741711 A1 & US 5679683 A	1-12
A	VINOGRADOFF, Anna P. et al., Development of a new synthesis of 3-(1H-tetrazol-5-yl)-4(3H)-quinazolinone, sodium salt via an amidine intermediate, Journal of Heterocyclic Chemistry, 1989, Vol.26, No.1, pages 97 to 103	1-12
A	WRIGHT, William B., Jr. et al., Thromboxane synthetase inhibitors and antihypertensive agents. 4. N-[(1H-imidazol-1-yl)alkyl] derivatives of quinazoline-2,4(1H,3H)-diones, quinazolin-4(3H)-ones, and 1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ones, Journal of Medicinal Chemistry, 1987, Vol.30, No.12, pages 2277 to 2283	1-12
A	PEET, Norton P. et al., 3-(1H-Tetrazol-5-yl)-4(3H)-quinazolinone sodium salt (MDL 427): a new antiallergic agent, Journal of Medicinal Chemistry, 1986, Vol.29, No.11, pages 2403 to 2409	1-12
A	KORNET, M.J. et al., Synthesis and anticonvulsant activity of 3-amino-4(3H)-quinazolinones, Journal of Heterocyclic Chemistry, 1983, Vol. 20, No.6, pages 1553 to 1555	1-12

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D239/90, 239/91, 495/04, 487/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D239/90, 239/91, 495/04, 487/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CASREACT (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	TOBE, Masanori et al., Discovery of quinazolines as a novel structural class of potent inhibitors, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2003, Vol.11, No.3, pages 383-391	1-12
X	RAD-MOGHADAM, Kurosh et al., One-pot synthesis of substituted quinazolin-4(3H)-ones under microwave irradiation, Journal of Chemical Research, Synopses, 1998, No.11, pages 702-703	1, 7, 9, 10

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07.07.2004

国際調査報告の発送日

27.7.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

伊藤 幸司

4C

9450

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P X	WO 03/051849 A1 (宇部興産株式会社) 2003.06.26、 全文 & JP 2003-183262 A & JP 2003-212862 A	1-12
A	GAKHAR, H. K. et al., 1,3-Dioxolo[4,5-g]quinazolines, Journal of the Indian Chemical Society, 1987, Vol.64, No.6, pages 373-375	1-12
A	J P 9-508126 A (ワーナー-ランバート・コンパニー) 1997.08.19、特にスキーム1-25 & WO 95/19970 A1 & EP 741711 A1 & US 5679683 A	1-12
A	VINOGRADOFF, Anna P. et al., Development of a new synthesis of 3-(1H-tetrazol-5-yl)-4(3H)-quinazolinone, sodium salt via an amidine intermediate, Journal of Heterocyclic Chemistry, 1989, Vol.26, No.1, pages 97-103	1-12
A	WRIGHT, William B., Jr. et al., Thromboxane synthetase inhibitors and antihypertensive agents. 4. N-[(1H-imidazol- 1-yl)alkyl] derivatives of quinazoline-2,4(1H,3H)-diones, quinazolin-4(3H)-ones, and 1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ones, Journal of Medicinal Chemistry, 1987, Vol. 30, No.12, pages 2277-2283	1-12
A	PEET, Norton P. et al., 3-(1H-Tetrazol-5-yl)-4(3H)- quinazolinone sodium salt (MDL 427): a new antiallergic agent, Journal of Medicinal Chemistry, 1986, Vol.29, No.11, pages 2403-2409	1-12
A	KORNET, M. J. et al., Synthesis and anticonvulsant activity of 3-amino-4(3H)-quinazolinones, Journal of Heterocyclic Chemistry, 1983, Vol.20, No.6, pages 1553-1555	1-12